

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EUROPEAN PATENT OFFICE

24701150P

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 04095070
 PUBLICATION DATE : 27-03-92

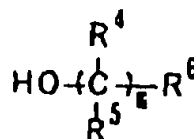
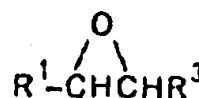
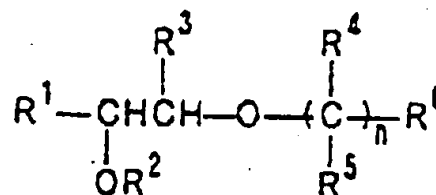
APPLICATION DATE : 09-08-90
 APPLICATION NUMBER : 02211348

APPLICANT : TOYAMA CHEM CO LTD;

INVENTOR : NARITA HIROKAZU;

INT.CL. : C07D209/08 A61K 31/34 A61K 31/38
 A61K 31/40 A61K 31/41 A61K 31/415
 A61K 31/425 A61K 31/44 A61K 31/445
 A61K 31/47

TITLE : 1,2-ETHANDIOL DERIVATIVE AND
 SALT OF SAME DERIVATIVE



ABSTRACT : NEW MATERIAL: Compounds of formula I (R¹ is heterocyclic group; R² is H, lower alkyl or hydroxyl-protecting group; R³ is H or lower alkyl; n R⁴ and R⁵ are H or lower alkyl; R⁶ is amino, nitrogencontaining heterocyclic group or ammonio; n is 0-6).

EXAMPLE: Hydrochloride of 1-(benzo[b]thiophen-5-yl)-2-[2-N,N-dimethylamino)ethoxy]ethanol.

COPYRIGHT: (C) JPO

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-95070

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)3月27日

C 07 D 209/08
A 61 K 31/34
31/38

AED
AAM

7252-4C
7252-4C
7475-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全26頁)

⑮ 発明の名称 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩

⑯ 特 願 平2-211348

⑰ 出 願 平2(1990)8月9日

⑱ 発 明 者 小 野 哲 富山県富山市中島3-2-5
⑱ 発 明 者 山 藤 哲 夫 富山県婦負郡婦中町吉谷1-3
⑱ 発 明 者 茶 木 久 晃 富山県上新川郡大山町小原屋455-1
⑱ 発 明 者 前 川 睦 子 富山県富山市下熊野65-5
⑱ 発 明 者 藤 堂 洋 三 富山県富山市五稜1006-7
⑱ 発 明 者 成 田 弘 和 富山県富山市奥田本町6-40
⑰ 出 願 人 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

最終頁に続く

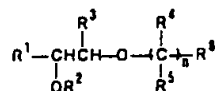
明 細 書

1. 発明の名称

1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



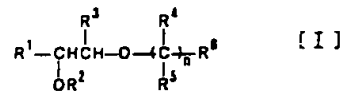
「式中、 R^1 は、置換されていてもよい複素環式基を； R^2 は、水素原子または低級アルキルもしくはヒドロキシル保護基を； R^3 は、水素原子または低級アルキル基を； n 個の R^4 および R^5 は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； R^6 は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0 または 1~6 の整数を、それぞれ示す。」

で表わされる 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規な 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩に関し、さらに、詳細には一般式 [I]



「式中、 R^1 は、置換されていてもよい複素環式基を； R^2 は、水素原子または低級アルキルもしくはヒドロキシル保護基を； R^3 は、水素原子または低級アルキル基を； n 個の R^4 および R^5 は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； R^6 は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0 または 1~6 の整数を、それぞれ示す。」

で表わされる 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩に関する。

特開平4-95070(2)

〔従来の技術〕

従来、1, 2-エタンジオール誘導体としては、たとえば、米国特許第2,928,845号、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス(J. Pharm. Sci.)、第50巻、第769～771頁(1961年)およびファルマコ・エディジョン・サイエンティフィカ(Farmaco. Ed. Sci.)、第19巻、第1056～1065頁(1964年)などに記載されているものが知られている。

しかし、これらの化合物は、局所麻酔剤またはその中間体として利用されているが、脳機能改善剤、抗健忘症剤および抗痴呆剤としての用途については全く知られていない。

また、国際特許出願公開88/8424には、アルツハイマー病およびその他の変性神経障害などの治療に用いられる1, 2-エタンジオール誘導体が記載されている。しかし、その明細書には、それらの誘導体の具体的記載および実施例が全く見当たらない。

〔発明が解決しようとする課題〕

で表わされる新規な1, 2-エタンジオール誘導体およびその場が優れた抗健忘作用および抗ハイポキシア作用を発揮し、脳機能改善剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

なお、本明細書における用語“脳機能改善剤”は、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中などの治療に有用な通常の脳機能改善剤としての用途のみならず、健忘および痴呆(たとえば、脳血管性痴呆、各種老年性痴呆およびアルツハイマー病など)の治療または予防剤を意味する。

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特にことわらない限り、各用語は、つぎの意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などのC₁～6アルキル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘ

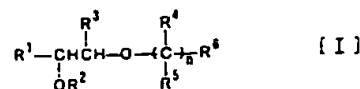
現在、各種痴呆、特にアルツハイマー型痴呆および脳血管性痴呆の治療には、脳代謝賦活剤または脳循環改善剤などが使用されている。

しかし、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中の治療に有用な脳機能改善剤として用いることができる化合物は、未だに見出されていない。

本発明の目的は、上記課題を解決し、かつ副作用の少ない有用な脳機能改善剤として用いることができる化合物を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として鋭意研究を行った結果、下記的一般式〔I〕



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは、それぞれ、前記と同様の意味を有する。〕

キセニル基などのC₂～6アルケニル基を；低級アルケニルオキシ基とは、C₂～6アルケニル-O-基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などのC₃～6シクロアルキル基を；低級アルコキシ基とは、C₁～6アルキル-O-基を；低級アルキルチオ基とは、C₁～6アルキル-S-基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、アリール-O-基を；アル低級アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアルC₁～4アルキル基を；アル低級アルコキシ基とは、アルC₁～4アルキル-O-基を；アル低級アルキルチオ基とは、アルC₁～4アルキル-S-基を；低級アルキレンジオキシ基とは、たとえば、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などのC₁～4アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、たとえば、ホルミル、アセチルおよびブチリル基などの

$C_1 \sim 6$ アシル基を；アロイル基とは、アリアル- CO -基を；低級アルキルスルホニル基とは、 $C_1 \sim 6$ アルキル- SO_2 -基を；アル低級アルキルスルホニル基とは、アル $C_1 \sim 6$ アルキル- SO_2 -基を；アリアルスルホニル基とは、アリアル- SO_2 -基を；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、 $C_1 \sim 6$ アルキル- SO_2-O -基を；アリアルスルホニルオキシ基とは、アリアル- SO_2-O -基を；アリアルスルホニルアミノ基とは、アリアル- SO_2-NH -基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、 $C_1 \sim 6$ アルキル- SO_2-NH -基を；アル低級アルケニル基とは、アル $C_2 \sim 6$ アルケニル基を；アンモニオ基とは、たとえば、トリメチルアンモニオおよびトリエチルアンモニオなどのトリ低級アルキルアンモニオ基を；含窒素複素環式基とは、たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テト

ラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニルおよびインダゾリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；また、複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基並びにたとえば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾピロリル、2, 3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2, 3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾ

リル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含む5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；そして複素環式カルボニル基とは、複素環式- CO -基を意味する。

R^1 における複素環式基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、アリアル、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリアルオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノおよび複素環式基並びに R^6 における含窒素複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲンで置換されていてもよいアリアル基、ハロゲンで置換されていてもよいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、アル低級アルキル基、アル低級アルケニル基、複素環式基、複素環式カルボニル基、オキソ基、低

キソ基および低級アルケレンジオキシ基などが挙げられ、また、 R^1 の複素環式基の置換基における低級アルキル、アリアル、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリアルオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノおよび複素環式基並びに R^6 における含窒素複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲンで置換されていてもよいアリアル基、ハロゲンで置換されていてもよいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、アル低級アルキル基、アル低級アルケニル基、複素環式基、複素環式カルボニル基、オキソ基、低

級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら1種以上の置換基で置換されているもよい。

また、 R^1 における置換基のアミノ基および R^6 におけるアミノ基の置換基としては、保護されているもよいヒドロキシル基、保護されているもよいヒドロキシまたは保護されているもよいカルボキシル基で置換されているもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルキル基、アル低級アルキル基、複素環式基、オキソ基で置換されているもよい複素環式カルボニル基、アダマンチル基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら1種以上の置換基で置換されているもよい。

また、 R^2 におけるヒドロキシル保護基並びに上述した R^1 および R^6 の置換基中にあるヒドロキシル基、カルボキシル基およびアミノ基の保護基としては、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダ

特開平4-95070(4)

ブリュー・グリーン (Theodora W. Green) (1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) に記載された通常のヒドロキシル基、カルボキシル基およびアミノ基の保護基が挙げられ、特に、ヒドロキシル基の保護基としては、たとえば、低級アルキル、低級アルシルおよび2-テトラヒドロピラニル基並びに置換されているもよいベンジルのようなアル低級アルキル基が挙げられる。

一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体の塩としては、医薬として許容される塩であればよく、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの鉱酸との塩；酢酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸およびアスパラギン酸などのカルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩並びにナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩などが挙げられる。

一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体

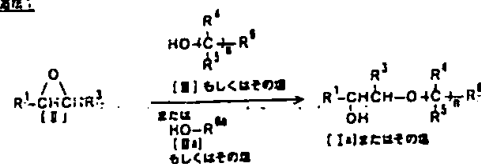
またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

つぎに、一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩の製造法について説明する。

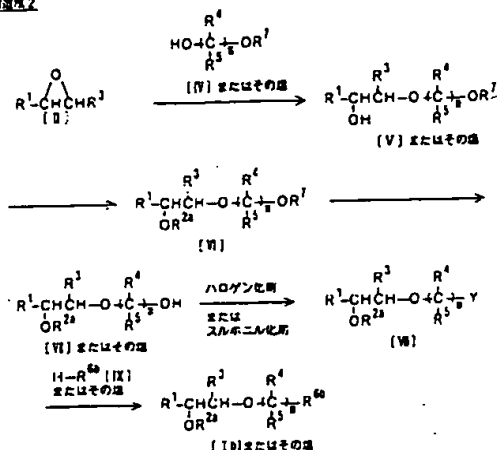
一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩は、公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、たとえば、以下に示す各製造法によって製造することができる。

(以下余白)

製造法1

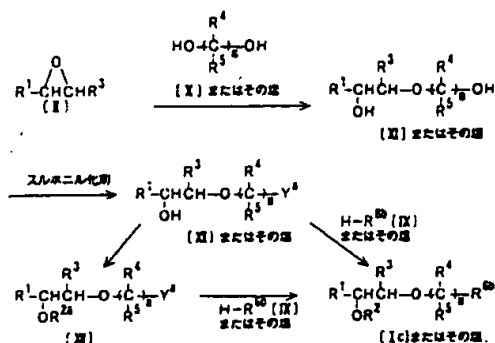


製造法2

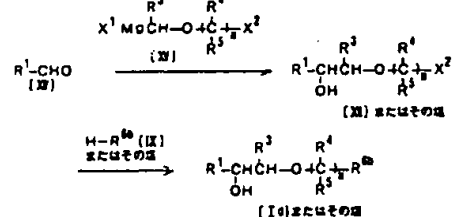


特開平4-95070(5)

製造法1



製造法2



の塩としては、一般式〔I〕の化合物の塩で述べたと同様の塩が挙げられる。

ついで、上で述べた方法を各製造法について説明する。

製造法1

一般式〔II〕の化合物に一般式〔III〕の化合物もしくはその塩または一般式〔IIIa〕の化合物もしくはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔Ia〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；並びにテトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。また、一般式〔III〕の化合物または一般式〔IIIa〕の化合物を溶媒として用いることもで

きる。
「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および n は、前記したと同様の意味を有し； R^{2a} は、 R^2 と同様のヒドロキシル保護基を； R^{6a} は、 R^6 と同様の置換されていてもよい含窒素複素環式基のうち該環を形成する炭素原子に遊離原子価をもつ基を； R^{6b} は、 R^6 と同様の置換されていてもよい含窒素複素環式基のうち該環を形成する窒素原子に遊離原子価をもつ基または置換されていてもよいアミノ基を； R^7 は、 R^2 と同様のヒドロキシル保護基を； X^1 および X^2 は、同一または異なってハロゲン原子を； Y は、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ基などの脱離基を； Y^2 は、アリールスルホニルオキシ基を；および m は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

また、一般式〔III〕、〔IIIa〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕、〔IX〕、〔X〕、〔XI〕、〔XI〕、〔XII〕、〔Ia〕、〔Ib〕、〔Ic〕および〔Id〕の化合物

する。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウム、金属ナトリウムおよびtert-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

この反応において、一般式〔III〕の化合物もしくはその塩または一般式〔IIIa〕の化合物もしくはその塩の使用量は、一般式〔II〕の化合物に対して、1～100 倍モル、好ましくは、1～10倍モルである。

また、必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔II〕の化合物に対して、0.01～1.2 倍モルである。

この反応は通常、20～150 ℃で、好ましくは、70～90℃で、1分～24時間、好ましくは、5分～5時間実施すればよい。

製造法2

(1) 一般式〔II〕の化合物に一般式〔IV〕の化合物またはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔V〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応は、製造法1と同様の方法で実施すればよい。

得られた一般式[V]の化合物またはその塩は、単離せずにそのままつぎの反応に用いてもよい。

(2) 一般式[V]の化合物またはその塩を、通常のヒドロキシル基の保護反応に付すことにより、一般式[VI]の化合物を製造することができる。

得られた一般式[VI]の化合物は、単離せずにそのままつぎの反応に用いてもよい。

さらに、一般式[VI]の化合物を、選択的なヒドロキシル保護基の脱離反応に付すことにより、一般式[VI]の化合物またはその塩を製造することができる。

得られた一般式[VI]の化合物またはその塩は、単離せずにそのままつぎの反応に用いてもよい。

これらの反応は、自体公知の方法、たとえば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodora W. Green) (1981年)、ジョン・ウィ

リー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

これらの反応に使用されるヒドロキシル保護基(R^7 および R^{2a})の組み合わせは適宜選択すればよい。

(3) 一般式[VI]の化合物またはその塩に溶媒中、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式[VII]の化合物を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；並びにN、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエ

チルアミン、1, 8-ジアザビシクロ-[5, 4, 0]ウンデクー-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、たとえば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

スルホニル化剤としては、たとえば、メタンスルホニルクロリドおよびp-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホニル化剤および必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式[VI]の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1~2倍モルである。

この反応は通常、-10~100℃で、好ましくは、0~40℃で、10分~30時間実施すればよい。

得られた一般式[VII]の化合物は、単離せずにそのままつぎの反応に用いてもよい。

(4) 一般式[VII]の化合物に一般式[IX]の化

合物またはその塩を、触媒の存在下または不存在下および塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式[IX]の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の溶媒が挙げられる。

また、必要に応じて用いられる触媒としては、たとえば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

必要に応じて用いられる触媒の使用量は、一般式[VII]の化合物に対して、0.1~1倍モルである。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の塩基が挙げられる。

一般式[IX]の化合物もしくはその塩または必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式[VII]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上、

好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、10～150℃で、好ましくは、20～100℃で、10分～20時間実施すればよい。

製造法3

(1) 一般式〔II〕の化合物に一般式〔X〕の化合物またはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔XI〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応は、製造法1と同様の方法で実施すればよい。

(2) 一般式〔XI〕の化合物またはその塩に溶媒中、スルホニル化剤を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔XI〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の溶媒が挙げられる。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様

の塩基が挙げられる。

スルホニル化剤としては、たとえば、p-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

スルホニル化剤および必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔XI〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.95倍モル以上、好ましくは、1～2倍モルである。

この反応は通常、-10～100℃で、好ましくは、0～40℃で、10分～30時間実施すればよい。

得られた一般式〔XI〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(3) 一般式〔XI〕の化合物またはその塩を、通常のヒドロキシル基の保護反応に付すことにより、一般式〔XII〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、たとえば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、〔セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodora W. Green) (1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド

(John Wiley & Sons, Inc.)〕に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

得られた一般式〔XII〕の化合物は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(4) 一般式〔XI〕の化合物もしくはその塩または一般式〔XII〕の化合物に一般式〔IX〕の化合物またはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔Ic〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応は、製造法2の(4)と同様の方法で実施すればよい。

製造法4

(1) 一般式〔XIV〕の化合物に一般式〔XV〕の化合物を反応させることにより、一般式〔XI〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；並びにベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類などが挙げら

れ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

この反応において、一般式〔XV〕の化合物の使用量は、一般式〔XIV〕の化合物に対して0.8～100倍モル、好ましくは、0.8～10倍モルである。

また、この反応は通常、-78℃～100℃で、好ましくは、-78℃～50℃で、5分間～24時間実施すればよい。

得られた一般式〔XI〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

なお、ここで使用される一般式〔XV〕の化合物は、自体公知の方法、たとえば、アレティン・ド・ラ・ソシエテ・シミック・ド・フランセ(Bull. Soc. Chim. Fr.), 1967(5), 第1533～1540頁に記載されている方法で製造することができる。

(2) 一般式〔XI〕の化合物またはその塩に一般式〔IX〕の化合物またはその塩を、触媒の存在下または不存在下、および塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔Id〕の化合物またはその塩を製造することができる。

特開平4-95070(B)

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；エタノール、プロパノールおよびブタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる触媒としては、たとえば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

必要に応じて用いられる触媒の使用量は、一般式〔XII〕の化合物またはその塩に対して、0.1～1倍モルである。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の塩基が挙げられ、また、一般式〔IX〕の化合物またはその塩を塩基として用いることもできる。

〔XI〕、〔XII〕、〔XIII〕、〔XIV〕、〔XV〕、〔I〕、〔Ia〕、〔Ib〕、〔Ic〕および〔Id〕の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自他公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

このようにして得られた一般式〔I〕の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩は、抽出、品出、精留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

また、一般式〔I〕の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩を、たとえば、酸化反応、還元反応、付加反応、アシル化反応、アルキル化反応、スルホン化反応、脱アシル化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自他公知の方法を適宜組み合わせることによって、他の一般式〔I〕の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩に誘導することができる。

一般式〔IX〕の化合物もしくはその塩または必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔XII〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、10～150℃、好ましくは、20～100℃で、10分～20時間実施すればよい。

また、上記各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることもできる。

上で述べた製造法における一般式〔II〕、〔III〕、〔IIIa〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕、〔VII〕、〔VIII〕、〔IX〕、〔X〕、〔XI〕、〔XII〕、〔XIII〕、〔XIV〕、〔XV〕および〔XVI〕の化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

一般式〔II〕、〔III〕、〔IIIa〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕、〔VII〕、〔VIII〕、〔IX〕、

なお、本発明化合物を製造するための原料である一般式〔II〕の化合物は、自他公知の方法、たとえば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ（JACS）、第87巻、第1353頁（1965年）、新実験化学講座、第14巻、第579頁（1977年、丸善）などにより製造することができる。

本発明化合物を医薬として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体および希釈剤などの製剤助剤を適宜混合してもよく、これらは、常法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、経口投与の場合、通常成人に対して1日0.01～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

つぎに、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

なお、以下の薬理試験に使用する試験化合物番号は、製造例中の化合物番号を引用した。

1. 抗ハイポキシア作用

1群10匹の ddY系雄マウス（5～6週齢）に、生理食塩液に溶解させた試験化合物100 mg/kgを経口投与する。投与30分間後に、マウスを300 mlのガラス容器に入れ、このガラス容器に4%酸素および96%窒素からなる混合気体を5 l/minで通気し、通気開始からマウスが死亡するまでの時間を測定した。

対照群には、生理食塩液のみを経口投与した。

試験化合物の抗ハイポキシア作用は、次式：

$$\frac{\text{投与群のマウスの生存時間}}{\text{対照群のマウスの生存時間}} \times 100(\%)$$

より求めた。

その結果を表-1に示す。

(以下余白)

表-1

化合物番号	抗ハイポキシア作用
1	221
2	154
9	212
14	217
18	160
19	242
21	230
23	246
25	224
26	309
27	144
28	131
29	163
31	157
32	160
33	268
34	185
36	162
37	251
38	209
39	147
42	132
46	189
47	211
54	155
57	135

表-1 (続き)

58	143
64	156
66	221
72	293
74	161
75	169
76	228
77	213
79	248
83	241
85	316
87	171
94	137
99	153
100	167
102	157
103	172
104	129
107	191 ^{*)}
108	185 ^{*)}
110	274
111	256
112	279
117	274
118	251
対照	100

(注) *1: 試験化合物100 mg/kgのかわりに25 mg/kgを経口投与した。

2. 抗健忘作用

a) 電気痙攣ショック (ECS) 誘発健忘モデル

1群10匹の ddY系雄マウス（5～6週齢）に、生理食塩液に溶解させた試験化合物を腹腔内投与し、投与1時間後にマウスを明暗2室から成るステップ・スルー (Step-through) 式受動回避箱 (MPA-100H、室町機械社製) の明室に入れ、暗室に入るとギロチンドアを閉じ、0.5秒後に電流 (1.6mA、3秒間) を床のグリッドに通電して、獲得試行を行い、その直後に両眼を介してECS (25mA、0.5秒間) を負荷した。テスト試行として、24時間後に再びマウスを明室に入れ、マウスが暗室に四肢を入れるまでの時間 (反応潜時) を最大 300秒間測定した。

生理食塩液のみを腹腔内投与した対照群のマウスについても同様にして反応潜時を測定した。

また、抗健忘作用は反応潜時の中央値とし、以下の記号で表わした。

- : 0～60秒 + : 61～100秒
 .. : 101～150秒 ... : 151～300秒

その結果を表-2に示す。

表-2

化合物番号	投与量 (mg/kg)	抗健忘作用
4	3	++
5	3	+
8	10	++
対 照	-	-

(以下余白)

に降りた直後から2mAの電流を2秒間、床グリッドに通電し、直ちにマウスをホームケージに戻すことにより獲得試行を行った。テスト試行として、24時間後に、シクロヘキシミド処理マウスに対して、生理食塩液に溶解させた各試験化合物を経口投与し、投与30分後にマウスを上記装置内の台の上に置き、マウスが台から降りるまでの時間(反応時)を最大300秒間測定した。

生理食塩液のみを経口投与した対照群のマウスについても同様にして反応時を測定した。

また、抗健忘作用は反応時の中央値とし、以下の記号で表わした。

- : 0~60秒 + : 61~100秒
 .. : 101~150秒 ... : 151~300秒

その結果を表-3に示す。

(以下余白)

特開平4-95070(10)

b) シクロヘキシミド(Cycloheximide) 経口健忘モデル

シクロヘキシミドによりマウスの記憶の検索過程が障害されることが、山崎ら〔薬物・精神・行動、第3巻、第127~136頁(1983年)〕によって報告されている。そこで、以下の試験を行った。

方法： 薬物・精神・行動、第3巻、第127~136頁(1983年)および日本薬理学雑誌、第89巻、第243~252頁(1987年)に記載の方法に準じて行った。

なお、装置として床部分がステンレスのグリッドからなる縦22cm、横22cm、高さ21cmの黒色アクリル製の箱で床のグリッドの一端に縦7cm、横7cm、高さ2cmの台を設けたステップ・ダウン(Step-down)式受動回避訓練箱を用いた。

1群10匹の ddY系雄マウス(5~6週齢)に対して、生理食塩液に溶解させたシクロヘキシミド(120mg/kg)を皮下投与し、投与15分後にマウスを上記装置内の台の上に置く。マウスが床

表-3

化合物番号	投与量 (mg/kg)	抗健忘作用
1	10	+
6	3	++
9	3	++
13	10	++
14	10	++
22	3	+
23	3	+
27	3	++
28	10	+
29	3	+
30	3	+
32	10	++
35	3	+
39	3	++
40	3	+
41	3	++
42	3	+
47	10	++
49	10	+
54	3	+
56	3	+++
57	3	+
対 照	-	-

3. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

イールマン (Eilman) らの方法 [バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.) 第7巻、第88~95頁、1961年] に準じて行った。

すなわち、5, 5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸) [DTNB]、試験化合物およびアセチルコリンエステラーゼとしてのマウス脳ホモジネートを含むリン酸緩衝液に基質としてのアセチルチオコリンを加え、インキュベーションし、生成する5-チオ-2-ニトロ安息香酸を412 nmで測定した。

アセチルコリンエステラーゼ阻害活性は、試験化合物の最終濃度が10 μ M/試のときの抑制率として表わした。

その結果を表-4に示す。

(以下余白)

表-4

化合物番号	抑制率 (%)
8	30
11	20
18	45
25	21
30	61
31	67
39	42
41	26
61	30
66	23
75	47
94	59

(以下余白)

4. 急性毒性

1群3匹の ddY系雄マウス (5~6週齢) に、生理食塩液に溶解させた試験化合物を静脈内投与し、急性毒性を検討した。

その結果、試験化合物番号1、2、4、5、8、14、16、26、49、57、58、64、66、74、79および85の化合物は、50mg/kgで死亡例は認められなかった。

以上の試験結果から、本発明化合物は優れた抗ハイポキシア作用、抗健忘作用およびアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、かつ低毒性であることが容易に理解できる。

〔発明の効果〕

よって、本発明化合物は、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の核遺伝病および脳卒中などの治療に極めて有用な脳機能改善剤として用いることができる化合物であることが明らかである。

〔実施例〕

つぎに、本発明化合物の製造法を具体的に参考

例および実施例をもって示す。

なお、溶媒の混合比はすべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体はメルク社製のシリカゲル [キーゼルゲル60、アート、7734 (Kieselgel 60, Art. 7734)] を用いた。

また、以下に使用される略号はつぎの意味を有する。

Me:メチル、Et:エチル、i-Pr:イソプロピル、t-Bu:tert-ブチル、Ac:アセチル、Ph:フェニル、DPM:ジフェニルメチル、Bz:ベンジル、Tr:トリチル、IPA:イソプロピルアルコール、IPE:イソプロピルエーテル、PTS:p-トルエンスルホン酸

また、文中および表中の〔 〕は再結晶溶媒を示す。

(以下余白)

参考例1

(1) (+)-ジイソビノカンフェニルクロロボラン7.5 gをテトラヒドロフラン15mlに溶解させた溶液を、-25℃に冷却し、この溶液に5-プロモアセチルベンゾ[b]チオフェン 4gを加え、得られた混合物を-20~-15℃で4時間攪拌する。ついで、反応混合物を酢酸エチル80mlおよび水60mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。水層をジエチルエーテル30mlで抽出する。抽出液を先の有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶媒液:ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製すれば、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-プロモエタノール3.8 gを得る。

(2) (R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-プロモエタノール3.5 gをメタノール20mlおよびテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に溶解させ、この溶液に氷冷下、予め水酸化カリウム1.5 gを溶解させた水溶液5mlを加え、

ソ[b]チオフェン-5-イル)オキシラン 5.2 gをジメチルスルホキシド8mlに溶解させた溶液を、80~85℃で1.5時間を要して滴下した後、得られた混合物を同温度で1時間攪拌する。ついで、反応混合物を冷却し、酢酸エチル60mlおよび水60mlの混合物に導入し、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル30mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水50mlを加えた後、6N塩酸でpH 1.5に調整し、水層を分取する。分取した水層にクロロホルム50mlを加え、炭酸カリウムでpH 10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた油状物をアセトン50mlに溶解させ、この溶液に5N乾燥塩化水素-エタノール溶液 4.3mlを加え、室温で1時間攪拌する。この混合物にジエチルエーテル20mlを加え、さらに1時間攪拌した後、析出物を採取し、乾燥すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ)エ

タノールの塩酸塩(化合物番号1)3.3gを得る。
融点: 72~76℃
旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.4^\circ$ (C=2, CHCl₃)
同様にして、以下の化合物を得る。
o (S)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシラン
融点: 72~75℃
旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +8.8^\circ$ (C=2, CHCl₃)

実施例1

2-(N,N-ジメチルアミノ)エタノール31mlにtert-ブトキシカリウム 1.7gを加え、80℃まで昇温させる。この混合物に、予め2-(ベン

タノールの塩酸塩(化合物番号1)3.3gを得る。

融点: 191.5~192.5℃

実施例1

2-(N,N-ジメチルアミノ)エタノール31mlにtert-ブトキシカリウム 1.7gを加え、80℃まで昇温させる。この混合物に、予め2-(ベン

タノールの塩酸塩(化合物番号1)3.3gを得る。

融点: 191.5~192.5℃

[EtOH-Me₂CO]

同様にして、表-5の化合物を得る。

なお、表-5中のR¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびnは、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下空白)

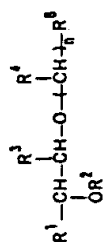


表-5 (續)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加物	融点 (°C)
9		H	H	H		2	HCl	166.5 / 157.5 [IPA- AcOEt]
10		H	H	H	.	.	.	168.5 / 169.5 [IPA]
11		H	H	H	.	.	.	169 / 170
12		H	H	H	.	.	.	融点

表-5

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加物	融点 (°C)
2		H	H	H		2	HCl	139 / 141
3		165.5 / 166 [EtOH- Et ₂ O]
4		2HCl	143 / 146 [EtOH]

表-5 (續)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加物	融点 (°C)
13		H	H	H		2	HCl	168.5 / 169 [EtOH- AcOEt]
14		H	H	H	.	.	.	168 / 169.5 [IPA- AcOEt]
15		H	H	H	.	.	.	169 / 172 [EtOH]
16		H	H	H		.	.	166.5 / 167.5 [EtOH- Me ₂ CO]

表-5 (續)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加物	融点 (°C)
5		H	H	H		2	HCl	128.5 / 130 [EtOH]
6		2HCl	185 / 185.5 [EtOH- IPA]
7		HCl	128 / 130
8		2HCl	136 / 136.5 [IPA]

特開平1-95070(13)

表-5 (続き)

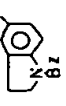
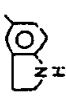


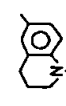
17		H	H	H	H	Me N Me	2	-	融点
18		•	•	•	•	•	•	2HCl	•
19		•	•	•	•		•	HCl	187.5 169
20		•	•	•	•	Me N Me	•	2HCl	融点

表-5 (続き)



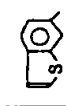




21		H	H	H	H	Me N Me	2	HCl	207.5 210 (EtOH)
22		•	•	•	•	•	•	•	190.5 182 (EtOH-IPA)
23		•	•	•	•	•	•	•	171 172 (IPA-AcOEt)
24		•	•	•	•		•	-	融点

表-5 (続き)

25		H	H	H	H	Me N Me	3	-	81.5 85
26	•	•	•	•	•	•	•	HCl	105 107 (EtOH-AcOEt)
27		OH	O	NMe ₂	Me	777M	123 124.5 (EtOH-AcOEt)	融点	融点

* この化合物は、化合物番号11の化合物を、過剰の水を加えて反応させることによって得ることができる。

実施例2

3-ピリジンメタノール 1.6g、tert-ブトキシカルcium 1.7gおよびジメチルスルホキシド23mlの混合物を80℃まで昇温させてこの混合物に2- (ベンゾ [b] フラン-5-イル) オキシラン 2.4gを加え、得られた混合物を85~90℃で15分間攪拌する。ついで、反応混合物を氷水50mlおよび酢酸エチル50mlの混合物に導入し、6N塩酸でpH1に調整した後、水層を分取する。分取した水層に酢酸エチル30mlを加え、炭酸カリウムでpH9.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶剤液: クロロホルム: エタノール=50:1) で精製すれば、1- (ベンゾ [b] フラン-5-イル) -2- (ピリジン-3-イル) メトキシエタノール (化合物番号28) 0.56gを得る。

融点: 85~86℃ (1PE-EtOH)

同様にして、表-6の化合物を得る。

(以下余白)

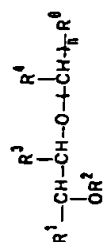


表-6

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加基	融点 (°C)
29		H	H	H		1	-	106.5 { 107.5 AsCOEt (-IPE)
30		HCl	融点
31		.	.	.		2	-	.

	H	H	H		NH	-	121.5 ? 125 (AcOEt)
32						1	
33	127 ? 129.5 (EtOH-IPE)
34	95.5 ? 98 (AcOEt)
35	.	.	.	-		0 HCl	181. ? 185 (EtOH-AcOEt)

(1) tert-ブトキシカリウム 5.7g およびエチレングリコール57mlの混合物を80℃まで昇温させ、予め2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-オキシラン18gをジメチルスルホキシド30mlに溶解させた溶液を1.5時間を経して滴下した後、得られた混合物を同温度で30分間脱泡する。ついで、反応混合物を水水120 mlおよび酢酸エチル80mlの混合物に導入し、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル30mlずつで2回抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶剤液：クロロホルム：エタノール=20：1）で精製すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタノール 9.1gを得る。

(EtOH-AcOEt)

- (2) 1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタノール 9.0gをピリジン54mlに溶解させ、この溶液に、-25℃でp-トルエンスルホニルクロリド 7.2gを加え、得られた混合物を0~5℃で24時間、さらに室温で4時間静置する。ついで、反応混合物を6N塩酸 103ml、水 50mlおよびジエチルエーテル 100mlの混合物に導入し、6N塩酸でpH 2.0に調整した後、有機層を分取する。水層をさらにジエチルエーテル30mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶媒液:トルエン:酢酸エチル=10:1)で精製すれば、無色油状の1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エトキシ]エタノール 7.7gを得る。
- (3) 1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エ

トキシ]エタノール 7.6gおよび3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 3.5mlを溶解させた塩化メチレン40mlの溶液に、室温でピリジニウム-p-トルエンスルホネート0.97gを加え、得られた混合物を同温度で20分間、さらに40~45℃で30分間攪拌する。ついで、反応混合物を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、無色油状の1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エトキシ]エタン 8.7gを得る。

- (4) 1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エトキシ]エタン 1.5gをエタノール15mlに溶解させ、この溶液に40%メチルアミン水溶液 4.9mlを加え、得られた混合物を1時間還流する。ついで、反応混合物を水 20mlおよびジエチルエーテル20mlの混合物に導入し、有機層を分取する。水層をさらにジエチルエーテル20mlで抽出する。抽出液を、

先に分取した有機層と合わせて、水20mlを加え、6N塩酸でpH 1.5に調整した後、室温で20分間攪拌する。水層を分取し、有機層をさらに水10mlで抽出する。抽出液を、先に分取した水層と合わせて、塩化メチレン30mlを加えた後、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整し、有機層を分取する。水層をさらに塩化メチレン15mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトン7mlに溶解させ、この溶液に5N乾燥塩化水素-エタノール溶液 0.5mlを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。ついで、反応混合物にジエチルエーテル7mlを加え、析出物を採取すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(N-メチルアミノエトキシ)エタノールの塩酸塩(化合物番号36) 0.5gを得る。

融点: 201.5~202.5℃

$[EtOH-Me_2CO]$

同様にして、表-7の化合物を得る。

なお、表-7中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 およびnは、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下余白)

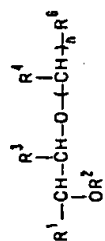


表-7







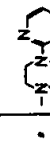

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加塩	融点 (°C)
37		H	H	H	H-N- 	2	HCl	196.5 197.5 (EtOH-Me ₂ CO)
38	-N-Me 	.	2HCl	232 234 (MeOH-Me ₂ CO)
39		.	HCl	219.5 220 (EtOH-AcOEt)

表-7 (続き)

40		H	H	H	Me N- 	2	2 分子 HCl	138 149 (EtOH-AcOEt)
41		.	HCl	170.5 171.5 (EtOH-AcOEt)
42	-NH- 	.	.	222.5 223 (EtOH-AcOEt)

実施例4

- (1) 2-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)オキシランの代わりに、2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシランおよび3-ピリジンメタノールの代わりに、1,4-ジホルミル-2-ビペラジンメタノールを用いて、実施例2と同様に反応させ、処理すれば、油状の1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[(1,4-ジホルミルビペラジン-2-イル)メトキシ]エタノール(化合物番号43)を得る。
- (2) 1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[(1,4-ジホルミルビペラジン-2-イル)メトキシ]エタノール 270mgをメタノール 1.5mlに溶解させ、この溶液に、5N乾燥塩化水系-エタノール溶液 1.5mlを加え、得られた混合物を室温で一晩放置する。析出物をろ取り、エタノールで洗浄した後、乾燥すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[(ビペラジン-2-イル)メトキシ]エタノールの二塩酸塩(化合物番号44) 150mgを得る。

融点: 216~218°C (分解)

実施例5

- (1) 2-(N-トリチルアミノ)エタノール 10g、tert-ブトキシカルシウム 3.7gおよびジメチルスルホキシド 30mlの混合物を85°Cまで昇温させ、この混合物に、予め2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシラン 5.8gをジメチルスルホキシド 10mlに溶解させた溶液を加え、同温度で5分間攪拌する。ついで、反応混合物を氷水 150mlおよび酢酸エチル 100mlの混合物に導入し、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル 30mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に50%酢酸水溶液 70mlおよびテトラヒドロフラン 30mlを加え、得られた混合物を50~60°Cで1時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル 50mlおよび水 30mlを加え、6N塩酸でpH 2に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水 10mlずつで2

特開平4-95070(18)

回抽出する。抽出液を、先に分取した水層と合わせて、塩化メチレン50mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-アミノエトキシ)エタノール(化合物番号45) 1.2gを得る。

融点: 87~90.5℃ [EtOH-IPe]

(2) 1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-アミノエトキシ)エタノール 1.1gをエタノール10mlに溶解させ、この溶液にフマル酸 290mgを加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌する。ついで、反応混合物にジエチルエーテル7mlを加え、得られた混合物を同温度で1時間攪拌する。析出物を濾取し、乾燥すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-アミノエトキシ)エタノールの1/2・フマル酸塩(化合物番号46) 1.2gを得る。

てまで昇温させる。この混合物に2-クロロピリミジン0.22gを加え、得られた混合物を3時間還流する。ついで、反応混合物を水30mlおよび酢酸エチル30mlの混合物に導入し、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル10mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水20mlを加え、6N塩酸でpH 1.5に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水10mlで抽出する。抽出液を、先に分取した水層と合わせて、塩化メチレン50mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: クロロホルム: エタノール=20:1)で精製すれば、油状物を得る。得られた油状物にエタノール2mlおよびマレイン酸70mgを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。ついで、反応混合物にジエチルエーテル2mlを加え、析出物を濾取し、乾燥すれば、1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-

融点: 204.5 ~ 205.5 °C

[MeOH-EtOH]

実施例6

2-(N-トリチルアミノ)エタノールの代わりに、(1-トリチルイミダゾール-4-イル)メタノールを用いて、実施例5と同様に反応させ、処理すれば、融点 128~129℃ [AcOEt]を示す1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[(イミダゾリル)メトキシ]エタノール(化合物番号47)を得る。

[この化合物の名称において、(イミダゾリル)メトキシなる表示は、イミダゾリル基の4または5位のどの炭素原子とメトキシ基の炭素原子が結合しているか未だ明らかでないため、このように命名した。]

実施例7

1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-アミノエトキシ)エタノール0.46gを水5mlおよびジオキサン5mlの混合物に溶解させ、この溶液に炭酸ナトリウム0.21gを加えた後、50

([2-(ピリミジン-2-イル)アミノ]エトキシ)エタノールの1/2・マレイン酸塩(化合物番号48) 0.28gを得る。

融点: 113.5 ~ 114.5 °C [IPA-AcOEt]

実施例8

1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-(2-アミノエトキシ)エタノール0.45g、ニコチン酸0.23g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.26g、トリエチルアミン0.26mlおよびテトラヒドロフラン3mlの混合物に、氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.39gを加え、得られた混合物を同温度で5分間、さらに室温で2時間攪拌する。ついで、反応混合物に水20mlおよび酢酸エチル20mlを加え、不溶物を濾去する。濾液を6N塩酸でpH 1.5に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水5mlずつで2回抽出する。抽出液を、先に分取した水層と合わせて、クロロホルム30mlを加え、炭酸カリウムでpH 10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶融液：クロロホルム：エタノール＝10：1）で精製する。得られた油状物をエタノール3mlに溶解させ、この溶液に5N乾燥塩化水素－エタノール溶液0.24mlを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物にジエチルエーテル1.5mlを加え、さらに同温度で1時間攪拌する。析出物を回収し、乾燥すれば、1-（ベンゾ[b]チオフェン-5-イル）-2-〔2-（ニコチノイルアミノ）エトキシ〕エタノールの塩酸塩（化合物番号49）0.31gを得る。

融点：152～153℃ [EtOH-AcOEt]

実施例9

(1) 4-メチル-2-ホルミルチアゾール1.6gをテトラヒドロフラン30mlに溶解させ、-30℃に冷却する。この溶液に、1.6M 2-クロロエトキシメチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液10mlを10分間を要して滴下した後、得られた混合物を氷冷下で1時間攪拌する。ついで、

反応混合物を水50ml、酢酸エチル50mlおよび塩化アンモニウム2gの混合物に導入し、6N塩酸でpH2に調整した後、同温度で5分間攪拌する。ついで、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH6に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶融液：トルエン：酢酸エチル＝4：1）で精製すれば、油状の1-（4-メチル-2-チアゾリル）-2-（2-クロロエトキシ）エタノール1.3gを得る。

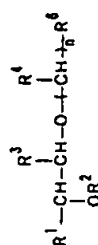
(2) 1-（4-メチル-2-チアゾリル）-2-（2-クロロエトキシ）エタノール1.2g、50%ジメチルアミン水溶液3ml、ヨウ化カリウム0.45gおよびエタノール20mlの混合物を、3時間還流する。ついで、反応混合物に50%ジメチルアミン水溶液3mlを加え、得られた混合物をさらに3時間還流する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル30mlおよび水30mlを加え、

6N塩酸でpH1.5に調整した後、水層を分取する。分取した水層を酢酸エチル10mlで洗浄し、酢酸エチル30mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水10mlおよび飽和食塩水10mlで順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をエタノール6mlに溶解させ、この溶液に5N乾燥塩化水素－エタノール溶液0.6mlおよびジエチルエーテル6mlを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。析出物を回収し、ジエチルエーテル－エタノール（1：1）の混合液2mlで洗浄した後、乾燥すれば、1-（4-メチル-2-チアゾリル）-2-〔2-（N,N-ジメチルアミノ）エトキシ〕エタノールの塩酸塩（化合物番号50）390mgを得る。

融点：159～160℃ [IPA-AcOEt]

同様に、表-8の化合物を得る。

なお、表-8中のR¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびnは、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	融点(℃)	溶媒
51		H	H	H		2	185	MeK
52		H	H	H	•	•	186.5 (EtOH-AcOEt)	MeK
53		H	H	H	•	•	•	•

表-8 (続き)


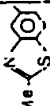


*2		H	H	H		-N(Me) ₂	2	-	融液
54									
55								HCl	175 176 (EtOH-AcOEt)
56								2HCl	融液
57								HCl	182.5 183 (EtOH-AcOEt)

表-8 (続き)


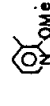


		H	H	H		-NH ₂	2	1/2 270/100	170 173
58									
59								2HCl	116 117 (EtOH-Me ₂ CO)
60									179 179.5 (EtOH-AcOEt)
61									155 156 (EtOH-AcOEt)

表-8 (続き)


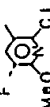


		H	H	H		-N(Me) ₂	2	2HCl	184 186 (EtOH-AcOEt)
62									
63								HCl	196 197 (MeOH)
64									193 193.5 (EtOH-AcOEt)
*3 65									182 163 (IPA)

表-8 (続き)

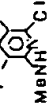
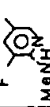
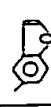


		H	H	H		-N(Me) ₂	2	HCl	153.5 154 (IPA)
66									
67								2HCl	176 179
68									融液
69									

表-8 (續2)

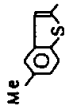


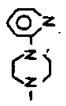
78		H	H	H	-N ^H -iPr	2	HCl	184 / 184.5 [EtOH-AcOEt]
79		•	•	•	-N ^{Me} -Me	3	-	88.5 / 89.5 [NMP]
80		•	•	•	-N-Bz	2	2HCl	250 / 252.5 [MeOH-H ₂ O]
81	•	•	•	•		•	•	155 / 157 [EtOH]

表-8 (續2)





70		H	H	H	-NH- 	2	HCl	194.5 / 195 [EtOH-AcOEt]
71		•	•	•	-N ^H -Me	3	-	109 / 111 [AcOEt]
72	•	•	•	•	-NH- 	•	HCl	133.5 / 134.5 [EtOH-AcOEt]
73	•	•	•	•	-N ^H -iPr	•	•	136.5 / 139.5 [EtOH-AcOEt]

表-8 (續2)



82		H	H	H	-N ^H -Me	3	-	65 / 67.5 [IPA-IPe]
83	•	•	•	•	-N-Bz	2	2HCl	234 / 234.5 [MeOH-AcOEt]
84	•	•	•	•	-N ^H -Me	•	HCl	178 / 180.5 [IPA-AcOEt]
85		•	•	•	-N ^{Me} -Me	3	-	52 / 53 [IPe]

表-8 (續2)







74		H	H	H	-N ^{Me} -Me	2	HCl	193 / 193.5 [EtOH-AcOEt]
75		•	•	•	•	•	•	171.5 / 172 [EtOH-AcOEt]
76		•	•	•	-N- 	3	•	137.5 / 139.5 [EtOH-AcOEt]
77	•	•	•	•	-N ^{Et} -Et	2	•	138.5 / 139 [EtOH-AcOEt]

表-8 (例2)

86		H	H	H	3	-	81.5 / 83 (IPA- IPE)
87	2	HCl	198 / 198 (EtOH- AcOEt)
88	190 / 192.5 (EtOH- AcOEt)
89		1/2- 1.5- 2- 3- 4- 5- 6- 7- 8- 9- 10- 11- 12- 13- 14- 15- 16- 17- 18- 19- 20- 21- 22- 23- 24- 25- 26- 27- 28- 29- 30- 31- 32- 33- 34- 35- 36- 37- 38- 39- 40- 41- 42- 43- 44- 45- 46- 47- 48- 49- 50- 51- 52- 53- 54- 55- 56- 57- 58- 59- 60- 61- 62- 63- 64- 65- 66- 67- 68- 69- 70- 71- 72- 73- 74- 75- 76- 77- 78- 79- 80- 81- 82- 83- 84- 85- 86- 87- 88- 89- 90- 91- 92- 93- 94- 95- 96- 97- 98- 99- 100- 101- 102- 103- 104- 105- 106- 107- 108- 109- 110- 111- 112- 113- 114- 115- 116- 117- 118- 119- 120- 121- 122- 123- 124- 125- 126- 127- 128- 129- 130- 131- 132- 133- 134- 135- 136- 137- 138- 139- 140- 141- 142- 143- 144- 145- 146- 147- 148- 149- 150- 151- 152- 153- 154- 155- 156- 157- 158- 159- 160- 161- 162- 163- 164- 165- 166- 167- 168- 169- 170- 171- 172- 173- 174- 175- 176- 177- 178- 179- 180- 181- 182- 183- 184- 185- 186- 187- 188- 189- 190- 191- 192- 193- 194- 195- 196- 197- 198- 199- 200- 201- 202- 203- 204- 205- 206- 207- 208- 209- 210- 211- 212- 213- 214- 215- 216- 217- 218- 219- 220- 221- 222- 223- 224- 225- 226- 227- 228- 229- 230- 231- 232- 233- 234- 235- 236- 237- 238- 239- 240- 241- 242- 243- 244- 245- 246- 247- 248- 249- 250- 251- 252- 253- 254- 255- 256- 257- 258- 259- 260- 261- 262- 263- 264- 265- 266- 267- 268- 269- 270- 271- 272- 273- 274- 275- 276- 277- 278- 279- 280- 281- 282- 283- 284- 285- 286- 287- 288- 289- 290- 291- 292- 293- 294- 295- 296- 297- 298- 299- 300- 301- 302- 303- 304- 305- 306- 307- 308- 309- 310- 311- 312- 313- 314- 315- 316- 317- 318- 319- 320- 321- 322- 323- 324- 325- 326- 327- 328- 329- 330- 331- 332- 333- 334- 335- 336- 337- 338- 339- 340- 341- 342- 343- 344- 345- 346- 347- 348- 349- 350- 351- 352- 353- 354- 355- 356- 357- 358- 359- 360- 361- 362- 363- 364- 365- 366- 367- 368- 369- 370- 371- 372- 373- 374- 375- 376- 377- 378- 379- 380- 381- 382- 383- 384- 385- 386- 387- 388- 389- 390- 391- 392- 393- 394- 395- 396- 397- 398- 399- 400- 401- 402- 403- 404- 405- 406- 407- 408- 409- 410- 411- 412- 413- 414- 415- 416- 417- 418- 419- 420- 421- 422- 423- 424- 425- 426- 427- 428- 429- 430- 431- 432- 433- 434- 435- 436- 437- 438- 439- 440- 441- 442- 443- 444- 445- 446- 447- 448- 449- 450- 451- 452- 453- 454- 455- 456- 457- 458- 459- 460- 461- 462- 463- 464- 465- 466- 467- 468- 469- 470- 471- 472- 473- 474- 475- 476- 477- 478- 479- 480- 481- 482- 483- 484- 485- 486- 487- 488- 489- 490- 491- 492- 493- 494- 495- 496- 497- 498- 499- 500- 501- 502- 503- 504- 505- 506- 507- 508- 509- 510- 511- 512- 513- 514- 515- 516- 517- 518- 519- 520- 521- 522- 523- 524- 525- 526- 527- 528- 529- 530- 531- 532- 533- 534- 535- 536- 537- 538- 539- 540- 541- 542- 543- 544- 545- 546- 547- 548- 549- 550- 551- 552- 553- 554- 555- 556- 557- 558- 559- 560- 561- 562- 563- 564- 565- 566- 567- 568- 569- 570- 571- 572- 573- 574- 575- 576- 577- 578- 579- 580- 581- 582- 583- 584- 585- 586- 587- 588- 589- 590- 591- 592- 593- 594- 595- 596- 597- 598- 599- 600- 601- 602- 603- 604- 605- 606- 607- 608- 609- 610- 611- 612- 613- 614- 615- 616- 617- 618- 619- 620- 621- 622- 623- 624- 625- 626- 627- 628- 629- 630- 631- 632- 633- 634- 635- 636- 637- 638- 639- 640- 641- 642- 643- 644- 645- 646- 647- 648- 649- 650- 651- 652- 653- 654- 655- 656- 657- 658- 659- 660- 661- 662- 663- 664- 665- 666- 667- 668- 669- 670- 671- 672- 673- 674- 675- 676- 677- 678- 679- 680- 681- 682- 683- 684- 685- 686- 687- 688- 689- 690- 691- 692- 693- 694- 695- 696- 697- 698- 699- 700- 701- 702- 703- 704- 705- 706- 707- 708- 709- 710- 711- 712- 713- 714- 715- 716- 717- 718- 719- 720- 721- 722- 723- 724- 725- 726- 727- 728- 729- 730- 731- 732- 733- 734- 735- 736- 737- 738- 739- 740- 741- 742- 743- 744- 745- 746- 747- 748- 749- 750- 751- 752- 753- 754- 755- 756- 757- 758- 759- 760- 761- 762- 763- 764- 765- 766- 767- 768- 769- 770- 771- 772- 773- 774- 775- 776- 777- 778- 779- 780- 781- 782- 783- 784- 785- 786- 787- 788- 789- 790- 791- 792- 793- 794- 795- 796- 797- 798- 799- 800- 801- 802- 803- 804- 805- 806- 807- 808- 809- 810- 811- 812- 813- 814- 815- 816- 817- 818- 819- 820- 821- 822- 823- 824- 825- 826- 827- 828- 829- 830- 831- 832- 833- 834- 835- 836- 837- 838- 839- 840- 841- 842- 843- 844- 845- 846- 847- 848- 849- 850- 851- 852- 853- 854- 855- 856- 857- 858- 859- 860- 861- 862- 863- 864- 865- 866- 867- 868- 869- 870- 871- 872- 873- 874- 875- 876- 877- 878- 879- 880- 881- 882- 883- 884- 885- 886- 887- 888- 889- 890- 891- 892- 893- 894- 895- 896- 897- 898- 899- 900- 901- 902- 903- 904- 905- 906- 907- 908- 909- 910- 911- 912- 913- 914- 915- 916- 917- 918- 919- 920- 921- 922- 923- 924- 925- 926- 927- 928- 929- 930- 931- 932- 933- 934- 935- 936- 937- 938- 939- 940- 941- 942- 943- 944- 945- 946- 947- 948- 949- 950- 951- 952- 953- 954- 955- 956- 957- 958- 959- 960- 961- 962- 963- 964- 965- 966- 967- 968- 969- 970- 971- 972- 973- 974- 975- 976- 977- 978- 979- 980- 981- 982- 983- 984- 985- 986- 987- 988- 989- 990- 991- 992- 993- 994- 995- 996- 997- 998- 999- 1000- 1001- 1002- 1003- 1004- 1005- 1006- 1007- 1008- 1009- 1010- 1011- 1012- 1013- 1014- 1015- 1016- 1017- 1018- 1019- 1020- 1021- 1022- 1023- 1024- 1025- 1026- 1027- 1028- 1029- 1030- 1031- 1032- 1033- 1034- 1035- 1036- 1037- 1038- 1039- 1040- 1041- 1042- 1043- 1044- 1045- 1046- 1047- 1048- 1049- 1050- 1051- 1052- 1053- 1054- 1055- 1056- 1057- 1058- 1059- 1060- 1061- 1062- 1063- 1064- 1065- 1066- 1067- 1068- 1069- 1070- 1071- 1072- 1073- 1074- 1075- 1076- 1077- 1078- 1079- 1080- 1081- 1082- 1083- 1084- 1085- 1086- 1087- 1088- 1089- 1090- 1091- 1092- 1093- 1094- 1095- 1096- 1097- 1098- 1099- 1100- 1101- 1102- 1103- 1104- 1105- 1106- 1107- 1108- 1109- 1110- 1111- 1112- 1113- 1114- 1115- 1116- 1117- 1118- 1119- 1120- 1121- 1122- 1123- 1124- 1125- 1126- 1127- 1128- 1129- 1130- 1131- 1132- 1133- 1134- 1135- 1136- 1137- 1138- 1139- 1140- 1141- 1142- 1143- 1144- 1145- 1146- 1147- 1148- 1149- 1150- 1151- 1152- 1153- 1154- 1155- 1156- 1157- 1158- 1159- 1160- 1161- 1162- 1163- 1164- 1165- 1166- 1167- 1168- 1169- 1170- 1171- 1172- 1173- 1174- 1175- 1176- 1177- 1178- 1179- 1180- 1181- 1182- 1183- 1184- 1185- 1186- 1187- 1188- 1189- 1190- 1191- 1192- 1193- 1194- 1195- 1196- 1197- 1198- 1199- 1200- 1201- 1202- 1203- 1204- 1205- 1206- 1207- 1208- 1209- 1210- 1211- 1212- 1213- 1214- 1215- 1216- 1217- 1218- 1219- 1220- 1221- 1222- 1223- 1224- 1225- 1226- 1227- 1228- 1229- 1230- 1231- 1232- 1233- 1234- 1235- 1236- 1237- 1238- 1239- 1240- 1241- 1242- 1243- 1244- 1245- 1246- 1247- 1248- 1249- 1250- 1251- 1252- 1253- 1254- 1255- 1256- 1257- 1258- 1259- 1260- 1261- 1262- 1263- 1264- 1265- 1266- 1267- 1268- 1269- 1270- 1271- 1272- 1273- 1274- 1275- 1276- 1277- 1278- 1279- 1280- 1281- 1282- 1283- 1284- 1285- 1286- 1287- 1288- 1289- 1290- 1291- 1292- 1293- 1294- 1295- 1296- 1297- 1298- 1299- 1300- 1301- 1302- 1303- 1304- 1305- 1306- 1307- 1308- 1309- 1310- 1311- 1312- 1313- 1314- 1315- 1316- 1317- 1318- 1319- 1320- 1321- 1322- 1323- 1324- 1325- 1326- 1327- 1328- 1329- 1330- 1331- 1332- 1333- 1334- 1335- 1336- 1337- 1338- 1339- 1340- 1341- 1342- 1343- 1344- 1345- 1346- 1347- 1348- 1349- 1350- 1351- 1352- 1353- 1354- 1355- 1356- 1357- 1358- 1359- 1360- 1361- 1362- 1363- 1364- 1365- 1366- 1367- 1368- 1369- 1370- 1371- 1372- 1373- 1374- 1375- 1376- 1377- 1378- 1379- 1380- 1381- 1382- 1383- 1384- 1385- 1386- 1387- 1388- 1389- 1390- 1391- 1392- 1393- 1394- 1395- 1396- 1397- 1398- 1399- 1400- 1401- 1402- 1403- 1404- 1405- 1406- 1407- 1408- 1409- 1410- 1411- 1412- 1413- 1414- 1415- 1416- 1417- 1418- 1419- 1420- 1421- 1422- 1423- 1424- 1425- 1426- 1427- 1428- 1429- 1430- 1431- 1432- 1433- 1434- 1435- 1436- 1437- 1438- 1439- 1440- 1441- 1442- 1443- 1444- 1445- 1446- 1447- 1448- 1449- 1450- 1451- 1452- 1453- 1454- 1455- 1456- 1457- 1458- 1459- 1460- 1461- 1462- 1463- 1464- 1465- 1466- 1467- 1468- 1469- 1470- 1471- 1472- 1473- 1474- 1475- 1476- 1477- 1478- 1479- 1480- 1481- 1482- 1483- 1484- 1485- 1486- 1487- 1488- 1489- 1490- 1491- 1492- 1493- 1494- 1495- 1496- 1497- 1498- 1499- 1500- 1501- 1502- 1503- 1504- 1505- 1506- 1507- 1508- 1509- 1510- 1511- 1512- 1513- 1514- 1515- 1516- 1517- 1518- 1519- 1520- 1521- 1522- 1523- 1524- 1525- 1526- 1527- 1528- 1529- 1530- 1531- 1532- 1533- 1534- 1535- 1536- 1537- 1538- 1539- 1540- 1541- 1542- 1543- 1544- 1545- 1546- 1547- 1548- 1549- 1550- 1551- 1552- 1553- 1554- 1555- 1556- 1557- 1558- 1559- 1560- 1561- 1562- 1563- 1564- 1565- 1566- 1567- 1568- 1569- 1570- 1571- 1572- 1573- 1574- 1575- 1576- 1577- 1578- 1579- 1580- 1581- 1582- 1583- 1584- 1585- 1586- 1587- 1588- 1589- 1590- 1591- 1592- 1593- 1594- 1595- 1596- 1597- 1598- 1599- 1600- 1601- 1602- 1603- 1604- 1605- 1606- 1607- 1608- 1609- 1610- 1611- 1612- 1613- 1614- 1615- 1616- 1617- 1618- 1619- 1620- 1621- 1622- 1623- 1624- 1625- 1626- 1627- 1628- 1629- 1630- 1631- 163	

ジメチルアミノ)エトキシ]エタノール(化合物番号94) 170gを得る。

融点: 189~191.5℃(分解)

実施例11

(1) 2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(6-ベンジルオキシベンゾ[b]フラン-2-イル)エタノール 3.4gをピリジン 10mlに溶解させ、この溶液に無水酢酸 1.8mlを加え、得られた混合物を室温で17.5時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル 40mlおよび水 40mlを加え、炭酸水素ナトリウムでpH7に調整した後、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル 20mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液:クロロホルム:エタノール=1:1)で精製すれば、油状の1-アセトキシ-1-(6-ベンジルオキシベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-[2-

(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタン(化合物番号95) 3.25gを得る。

IR(ニート) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740

(2) 1-アセトキシ-1-(6-ベンジルオキシベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタン 3.2g、5%パラジウム-炭素 0.6g、濃塩酸 0.67mlおよびメタノール 30mlの混合物を常温、常圧で1.5時間水素添加する。反応終了後、パラジウム-炭素を濾去する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にクロロホルム 20mlおよび水 20mlを加え、炭酸水素ナトリウムでpH7に調整した後、有機層を分取する。水層をさらにクロロホルム 10mlで抽出する。抽出液を、先に分取した有機層と合わせて、水 5mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液:クロロホルム:メタノール=7:1)で精製すれば、油状の1-アセトキシ-1-(6-ヒドロキシベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-

[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタン(化合物番号96) 1.57gを得る。

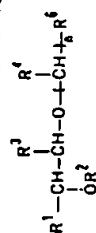
IR(ニート) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740

(3) 1-アセトキシ-1-(6-ヒドロキシベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタン 0.65gをベンゼン 3.5mlに溶解させ、この溶液にイソシアヌ酸エチル 0.33mlを加え、得られた混合物を80℃で30分間攪拌する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液:クロロホルム:エタノール=6:1)で精製すれば、油状物を得る。この油状物を、常法によって乾燥塩化水素処理することにより、油状の1-アセトキシ-1-(6-N-エチルカルバモイルオキシベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタンの塩酸塩(化合物番号97) 0.58gを得る。

IR(ニート) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730




(以下余白)

実施例12 実施例9と同様に反応させ、化合物9の化合物を得る。

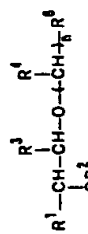


化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	融点(℃)
98		H	H	H	-N(Et) ₂	2	182.5 163 [EtOH]
99		H	H	H	.	.	131 132.5 [EtOH]
100		H	H	H	.	3	59.5 60.5 [IPA]

圖-9 (續)

101		H	H	H	$\text{-N}^{\text{Et}}_{\text{Et}}$	2	1/2. 2AN	131 132 (EtOH)
102		.	.	.	$\text{-N}^{\text{IPr}}_{\text{IPr}}$.	HCl	167 168
103	$\text{-N}^{\text{Et}}_{\text{Et}}$	4	.	168
104		2	.	152 153 (EtOH- AcOEt)

実験例 13




化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	付加温度 (°C)
105	 (S _{Me})	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{Me} \end{array}$	2	180 180.5 (EtOH- アセト)
108							179 180
107	¹⁰				$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{Et} \end{array}$		119.5 120.5 (EtOH- AcOEt)

表-10 (続)







116		H	H	H		3 HCl	144 / 145.5
117	^{4c}	•	•	•		4	151 / 152 (EtOH- AcOEt)
118	^{4c}	•	•	•	•	•	150.5 / 151
119	^{4c}	•	•	•		•	融液

表-10 (続)

120		H	H	H		4 HCl	融液
-----	--	---	---	---	--	-------	----

E)

【製剤例】

つぎに、本発明を具体的に製剤例をもって示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

製剤例1 (錠剤)

2-〔2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ〕-1-(ベンゾ〔b〕チオフェン-5-イル)エタノールの塩酸塩(化合物番号1) 50mgを含有する錠剤を、下記処方を用いて、以下の方法で調製する。

1錠当たり：

化合物番号1の化合物	50mg	①
乳糖	20mg	
コリドン CL (バスフ社製)	15mg	
とうもろこし澱粉	30mg	
アビスルPH101 (旭化成社製)	50mg	
ポリビニルピロリドンK-90	5mg	②
軽質黒水ケイ酸	18mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
合 計	175mg	

上記①成分の混合物をポリビニルピロリドンK

-90の8%水溶液で練合し、40℃で乾燥した後、②成分を混合し、1錠重量 175mg、直径8mmの円形錠に打錠する。

製剤例2 (カプセル剤)

2-〔2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ〕-1-(ベンゾ〔b〕チオフェン-5-イル)エタノールの塩酸塩(化合物番号1) 50mgを含有するカプセル剤を、下記処方を用いて、以下の方法で調製する。

1カプセル当たり：

化合物番号1の化合物	50mg	①
乳糖	20mg	
とうもろこし澱粉	53mg	
コリドン CL (バスフ社製)	2mg	②
ポリビニルピロリドンK-90	5mg	
アビスルPH302 (旭化成社製)	18mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
合 計	150mg	

上記①成分の混合物をポリビニルピロリドンK-90の8%水溶液で練合し、40℃で乾燥した後、

②成分を混合し、1カプセル当たり 150mgを3月ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得る。

製劑例3 (錠劑)

2-[(N-メチル-1H-1, 2, 5, 6-
テトラヒドロピリジン-3-イル) メチル]-1
-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エタノ
ール (化合物番号34)、2-(2-アミノエトキ
シ)-1-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)
エタノールの 1/2・フマル酸塩 (化合物番
号46)、2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)
エトキシ]-1-(ベンゾ [b] チオフェン-5
-イル) エタノールの塩酸塩 (化合物番号77) ま
たは2-[2-(4-ベンザルピペラジン-1-
イル) エチル]-1-(ベンゾ [b] フラン-5
-イル) エタノールの二塩酸塩 (化合物番号83)
を、製剤例1と同様にそれぞれ製剤化し、化合物
50aを含有する錠剤をそれぞれ得る。

製劑例4 (カプセル剤)

2-[(N-メチル-1H-1,2,5,6-
テトラヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1

- (ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エタノール (化合物番号34)、2-(2-アミノエトキシ)-1-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エタノールの 1/2・フマル酸塩 (化合物番号46)、2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]-1-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩 (化合物番号77) または 2-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-1-(ベンゾ [b] フラン-5-イル) エタノールの二塩酸塩 (化合物番号83) を、製剤例2と同様にそれぞれ製剤化し、化合物50mgを含有するカプセル剤をそれぞれ得る。

特許出願人

富山化学工業株式会社

第1頁の続き

⑤Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号
A 61 K	31/40	7475-4C
	31/41	7475-4C
	31/415	7475-4C
	31/425	7475-4C
	31/44	7252-4C
	31/445	7252-4C
	31/47	7252-4C
	31/495	7252-4C
	31/535	7252-4C
C 07 D	209/34	6701-4C
	213/30	7019-4C
	215/14	7180-4C
	233/64	7180-4C
	235/04	6529-4C
	241/42	9164-4C
	277/24	9164-4C
	277/62	7729-4C
	307/40	7729-4C
	307/42	7729-4C
	307/78	7729-4C
	307/79	7822-4C
	333/16	7822-4C
	333/52	7822-4C
	333/56	8829-4C
	401/12	8829-4C
		8829-4C
	409/12	8829-4C
		8829-4C
	409/14	8829-4C
	413/12	8829-4C
	521/00	

// C 12 N 9/99